

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/006092

International filing date: 30 March 2005 (30.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-144223
Filing date: 13 May 2004 (13.05.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 20 May 2005 (20.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 4 年 5 月 1 3 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 1 4 4 2 2 3

パリ条約による外国への出願
に用いる優先権の主張の基礎
となる出願の国コードと出願
番号

The country code and number
of your priority application,
to be used for filing abroad
under the Paris Convention, is

J P 2 0 0 4 - 1 4 4 2 2 3

出 願 人
Applicant(s): ニプロ株式会社

2 0 0 5 年 4 月 2 7 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願
【整理番号】 16-039
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 A61K 9/08
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪府大阪市北区本庄西3丁目9番3号 ニプロ株式会社内
 【氏名】 甲斐 俊哉
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪府大阪市北区本庄西3丁目9番3号 ニプロ株式会社内
 【氏名】 片山 直久
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪府大阪市北区本庄西3丁目9番3号 ニプロ株式会社内
 【氏名】 横江 淳一
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪府大阪市北区本庄西3丁目9番3号 ニプロ株式会社内
 【氏名】 佐藤 誠
【特許出願人】
 【識別番号】 000135036
 【氏名又は名称】 ニプロ株式会社
 【代表者】 佐野 實
【先の出願に基づく優先権主張】
 【出願番号】 特願2004- 97287
 【出願日】 平成16年 3月30日
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 003919
 【納付金額】 16,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質と、酢酸以外の有機酸を含有する固形製剤（A）と、重曹を含有する固形製剤（B）との2つの製剤を含む透析用固形製剤。

【請求項 2】

固形製剤（A）が、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウムおよび塩化マグネシウムを含む、請求項 1 記載の透析用固形製剤。

【請求項 3】

酢酸以外の有機酸が、クエン酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、アスコルビン酸、オキザロ酢酸、グルコン酸、イソクエン酸、リンゴ酸およびピルビン酸からなる群から選ばれる少なくとも一種の有機酸である、請求項 1 記載の透析用固形製剤。

【請求項 4】

酢酸以外の有機酸が、クエン酸である、請求項 1 記載の透析用固形製剤。

【請求項 5】

固形製剤（B）が、酢酸塩以外の有機酸塩を含む、請求項 1 記載の透析用固形製剤。

【請求項 6】

酢酸塩以外の有機酸塩が、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸カルシウム、クエン酸二水素ナトリウム、クエン酸二ナトリウム、グルコン酸、グルコン酸カルシウム、グルコン酸ナトリウム、グルコン酸カリウム、グルコン酸マグネシウム、ピルビン酸ナトリウム、ピルビン酸カリウムからなる群から選ばれる少なくとも一種の有機酸塩である、請求項 5 記載の透析用固形製剤。

【請求項 7】

酢酸塩以外の有機酸塩が、クエン酸ナトリウムである、請求項 5 記載の透析用固形製剤。

【請求項 8】

固形製剤（A）が、塩化ナトリウムを含む核粒子と、該核粒子を覆う塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムからなる群から選ばれた一種以上の電解質を含有するコーティング層とからなる造粒物を含み、該造粒物同士が複数個結合している、請求項 1 記載の透析用固形製剤。

【請求項 9】

固形製剤（A）に含まれる少なくとも1種の粒子が、均一に混合されている、請求項 1 記載の透析用固形製剤。

【請求項 10】

さらに、固形製剤（B）が塩化ナトリウム、塩化カリウムおよび酢酸塩以外の有機酸塩から選ばれた一種以上の電解質を含む、請求項 1 記載の透析用固形製剤。

【請求項 11】

固形製剤（A）が平均粒子径約 $100\ \mu\text{m}$ ～ $1500\ \mu\text{m}$ の少なくとも1種の粒子からなる、請求項 1 記載の透析用固形製剤。

【請求項 12】

固形製剤（A）および／または固形製剤（B）がブドウ糖を含む、請求項 1 記載の透析用固形製剤。

【請求項 13】

使用時に固形製剤（A）及び固形製剤（B）が約 0.8 ～ 1.5 % の濃度で透析用水に溶解された時の pH が 7.0 ～ 7.6 となるように有機酸が添加された、請求項 1 記載の透析用固形製剤。

【請求項 14】

透析液として調整したときの、クエン酸イオン濃度が $2 \sim 20\ \text{mEq/mL}$ となる、請求項 4 記載の透析用固形製剤。

【請求項 15】

塩化ナトリウムを含む核粒子に、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムからなる群から選ばれる少なくとも１種の電解質を含有する水溶液を噴霧し、乾燥させる工程（１）、および

工程（１）で得られた粒子に、クエン酸および／又はクエン酸塩を含む粒子を混合する工程（２）

により固形製剤（Ａ）を製造する、請求項１記載の透析用固形製剤の製造方法。

【請求項１６】

工程（２）において、又は工程（２）の後に、ブドウ糖を混合する、請求項１５記載の製造方法。

【請求項１７】

核粒子がクエン酸および／又はクエン酸塩を含有する、請求項１５記載の製造方法。

【請求項１８】

水溶液がクエン酸および／又はクエン酸塩を含有する、請求項１５記載の製造方法。

【請求項１９】

塩化ナトリウムを含む核粒子に、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、有機酸を含有する、水溶液を噴霧し、乾燥させる工程により、固形製剤（Ａ）を製造する、請求項１記載の透析用固形製剤の製造方法。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 透析用固形製剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、血液透析等の血液浄化療法に使用する重炭酸含有透析液を調製するための、電解質成分およびpH調節剤を含む透析用固形製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

慢性腎不全患者等に行われる、血液浄化療法の最も一般的な療法に血液透析療法（人工透析療法）がある。血液透析治療法では、老廃物の除去、除水を行うほかに、血清電解質濃度の改善、酸塩基平衡の是正等を行うことを目的としている。生体内のアルカリ化剤である重炭酸イオンが小分子であることから、透析によって除去され、重篤な低重炭酸イオン血症をきたすことを予防するために、使用する透析液中には大量のアルカリ化剤が必要となる。したがって、アルカリ化剤として重炭酸塩が最適であることは当然であるが、重炭酸透析液では、重炭酸イオンがカルシウムイオンおよびマグネシウムイオンと反応して、不溶性化合物（炭酸カルシウム、炭酸マグネシウムなどの炭酸金属塩）を生成し、不安定であること、また、細菌が繁殖しやすいことから、長期間の保存が困難であること等の問題があった。

【0003】

そこで、酢酸が肝臓で代謝され重炭酸に変換されることを利用して、アルカリ補充を図る方法が確立され、安定した透析液を供給できることから、アルカリ化剤として酢酸塩を用いる酢酸透析液が使用されるようになった。この結果、高いアルカリ濃度が設定できるようになり、十分な重炭酸の補充が可能となったが、一方、酢酸には血管拡張や心機能の抑制作用がみられ、酢酸の代謝の遅い酢酸不耐症患者には、酢酸に起因する透析不均衡症候群の悪化や透析中血中のCO₂が大量に透析液中に失われることで、呼吸抑制が生じる等の問題点が出現した。

【0004】

その後、透析患者の増加や糖尿病などの対象患者の拡大に伴い、透析不均衡症候群の頻度と重症度が高まり、また通常の透析患者でも透析中の不快感が軽微な無症候透析への要求が増えてきたこと、これらの症状の原因として、酢酸の関与が強く疑われたから、現在では、アルカリ化剤として酢酸塩を用いる酢酸透析から、炭酸水素ナトリウムを用いる重炭酸透析が主流となっている。

【0005】

一般に、重炭酸透析では、カルシウムイオンおよびマグネシウムイオン等を含む電解質成分、pH調節剤および／またはブドウ糖を含む固形製剤である「A剤」と、重炭酸イオンの炭酸水素ナトリウムからなる固形製剤である「B剤」の2剤構成となっている。これは、重炭酸イオンがカルシウムイオンおよびマグネシウムイオンと反応して、不溶性化合物である炭酸金属塩が生成することを防ぐためである。

【0006】

また、現在市販されている重曹を含む透析製剤の組成は以下に示したように、重曹透析製剤といってもpH調節剤としての酢酸や酢酸ナトリウム等、以前の酢酸透析ほどではないが、2～12mEq/Lの酢酸が入っているのが現状である。

Na ⁺	120～150	mEq/L
K ⁺	0.5～3.0	mEq/L
Ca ⁺	1.5～4.5	mEq/L
Mg ⁺	0～2.0	mEq/L
Cl ⁻	90～135	mEq/L
HCO ₃ ⁻	20～35	mEq/L
CH ₃ COO ⁻	2.0～12	mEq/L
ブドウ糖	0～2.5	g/L

【0007】

当初は、pH調節剤としての2～12mEq/L程度の酢酸または酢酸ナトリウムの添加は問題ないと考えられていたが、酢酸は元来、生体にほとんど存在しないものであるため(0.1mEq/L以下)、最近では透析の長期化に伴い、酢酸に起因すると思われる透析中の頭痛や血圧低下等の臨床症状の発現が問題となっている。また、ダイアライザーの性能の向上等により、酢酸が過度に負荷され循環器に悪影響を及ぼすようになり、酢酸不耐症等、酢酸の毒性は予想以上に強いということが認識されるようになってきた。

【0008】

使用時のカルシウムやマグネシウムの炭酸塩の沈殿を防ぐ目的でクエン酸、クエン酸ナトリウムを使用した製剤に関する技術は従来から知られている(特許文献1)が、酢酸を含有しない製剤(以下、アセテートフリー製剤)に関する処方の開示されていない。また、アセテートフリー製剤に関する技術は、既に公開されているものもあるが(特許文献2および3)、成分が均一で保存安定性(特に長期の保存安定性)に優れた製剤については、何ら開示されていない。また、重曹と電解質を1つの室に収容した一剤型透析用製剤を製造する目的で、固体有機酸としてクエン酸を使用した製造方法が開示されている(特許文献3～7)が、同時に酢酸ナトリウムを用いた製造方法である。

そこで、酢酸を完全に除去し、従来と同様に生理的な条件下で使用可能な透析用固形製剤の開発が求められてきた。

【0009】

【特許文献1】特開平10-87478号公報

【特許文献2】特開2003-339853号公報

【特許文献3】特開2003-104869号公報

【特許文献4】特開平6-335527号公報

【特許文献5】特開平6-335528号公報

【特許文献6】特開平8-092070号公報

【特許文献7】特開平8-092071号公報

【特許文献8】特開平8-169836号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明の目的は、酢酸を全く含有せず、その他の電解質組成が従来の透析剤と実質的に同一であり、使用時の調製方法も同一であり、また成分均一性と保存安定性に優れた透析用固形製剤およびその製造方法を提供するものである。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明者らは、上記問題を解決するために鋭意検討を行った結果、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質と、酢酸以外の有機酸する固形製剤(A)と、重曹を含有する固形製剤(B)との2つの製剤を含む透析用固形製剤によって、上記課題が解決されることを見だし、本発明に到達した。

【0012】

すなわち、本発明は、

(1) 塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質と、酢酸以外の有機酸を含有する固形製剤(A)と、重曹を含有する固形製剤(B)との2つの製剤を含む透析用固形製剤、

(2) 固形製剤(A)が、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウムおよび塩化マグネシウムを含む、上記(1)記載の透析用固形製剤、

(3) 酢酸以外の有機酸が、クエン酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、アスコルビン酸、オキサロ酢酸、グルコン酸、イソクエン酸、リンゴ酸およびピルビン酸からなる群から選ばれる少なくとも一種の有機酸である、上記(1)記載の透析用固形製剤、

- (4) 酢酸以外の有機酸が、クエン酸である、上記(1)記載の透析用固形製剤、
- (5) 固形製剤(B)が、酢酸塩以外の有機酸塩を含む、上記(1)記載の透析用固形製剤、
- (6) 酢酸塩以外の有機酸塩が、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸カルシウム、クエン酸二水素ナトリウム、クエン酸二ナトリウム、グルコン酸、グルコン酸カルシウム、グルコン酸ナトリウム、グルコン酸カリウム、グルコン酸マグネシウム、ピルビン酸ナトリウム、ピルビン酸カリウムからなる群から選ばれる少なくとも一種の有機酸塩である、上記(5)記載の透析用固形製剤。
- (7) 酢酸塩以外の有機酸塩が、クエン酸ナトリウムである、上記(5)記載の透析用固形製剤、
- (8) 固形製剤(A)が、塩化ナトリウムを含む核粒子と、該核粒子を覆う塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムからなる群から選ばれた一種以上の電解質を含有するコーティング層とからなる造粒物を含み、該造粒物同士が複数個結合している、上記(1)記載の透析用固形製剤、
- (9) 固形製剤(A)に含まれる少なくとも1種の粒子が、均一に混合されている、上記(1)記載の透析用固形製剤、
- (10) さらに、固形製剤(B)が塩化ナトリウム、塩化カリウムおよび酢酸塩以外の有機酸塩から選ばれた一種以上の電解質を含む、上記(1)記載の透析用固形製剤、
- (11) 固形製剤(A)が平均粒子径約 $100\mu\text{m}$ ~ $1500\mu\text{m}$ の少なくとも1種の粒子からなる、上記(1)記載の透析用固形製剤、
- (12) 固形製剤(A)および／または固形製剤(B)がブドウ糖を含む、上記(1)記載の透析用固形製剤、
- (13) 使用時に固形製剤(A)及び固形製剤(B)が約0.8~1.5%の濃度で透析用水に溶解された時のpHが7.0~7.6となるように有機酸が添加された、上記(1)記載の透析用固形製剤、
- (14) 透析液として調整したときの、クエン酸イオン濃度が2~20mEq/mLとなる、上記(4)記載の透析用固形製剤、
- (15) 塩化ナトリウムを含む核粒子に、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムからなる群から選ばれる少なくとも1種の電解質を含有する水溶液を噴霧し、乾燥させる工程(1)、および
- 工程(1)で得られた粒子に、クエン酸および／又はクエン酸塩を含む粒子を混合する工程(2)
- により固形製剤(A)を製造する、上記(1)記載の透析用固形製剤の製造方法、
- (16) 工程(2)において、又は工程(2)の後に、ブドウ糖を混合する、上記(15)記載の製造方法、
- (17) 核粒子がクエン酸および／又はクエン酸塩を含有する、上記(15)記載の製造方法、
- (18) 水溶液がクエン酸および／又はクエン酸塩を含有する、上記(15)記載の製造方法、および
- (19) 塩化ナトリウムを含む核粒子に、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、有機酸を含有する、水溶液を噴霧し、乾燥させる工程により、固形製剤(A)を製造する、上記(1)記載の透析用固形製剤の製造方法
- に関する。

【発明の効果】

【0013】

本発明の透析用固形製剤は、酢酸および酢酸塩を全く使用せず、生体内にも存在する酸である有機酸(例えば、クエン酸)および／または有機酸塩(例えば、クエン酸ナトリウム)を使用することに特徴がある。これにより、アセテートフリーの重曹透析液を調製することができる。

従来の透析用固形製剤においては、酢酸および／または酢酸塩が含まれていたのに対し

、本発明の透析用固形製剤では、酢酸および酢酸塩を一切含まず、炭酸水素ナトリウムを主たるアルカリ化剤として含有するため、より生理的な処方であり、透析患者（特に酢酸不耐性患者）等への酢酸に起因する悪影響を防止することができる。また、本発明の透析用固形製剤は、含量均一性が良く、保存安定性に優れており、透析療法を実施している医療機関に十分な量を保管しておくこともできる。

【0014】

また、本発明の透析用固形製剤は、酢酸および酢酸塩を全く使用せず、生体内にも存在する酸である固体有機酸および有機酸塩を使用することに特徴がある。これにより、アセテートフリーの重曹透析液を調製することができる。

さらに、本発明の透析用固形製剤は、従来 $2.0 \text{ mEq/mL} \sim 12 \text{ mEq/mL}$ 含まれていた酢酸ナトリウムを当量の有機酸塩に置換し、さらに酢酸を固体有機酸に置換することで、調製時に沈殿を生じることなく、またその他の電解質（ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、重炭酸イオン）の濃度が従来の透析用剤と全く同一であり、安全性に優れた透析製剤である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0015】

本発明の透析用固形製剤は、水に溶解させて、重曹含有透析液を調製するための固形製剤であり、以下の固形製剤（A）および固形製剤（B）を含んでいる。

固形製剤（A）は、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質と、pH調節剤として、酢酸以外の有機酸および／または酢酸塩以外の有機酸塩を含んでいる。さらに、本発明の固形製剤（A）は、ブドウ糖を含んでもよい。

固形製剤（A）は、すくなくとも1種の粒子からなる。固形製剤（A）中の全ての粒子の平均粒子径は、約 $100 \sim 1500 \mu\text{m}$ であることが好ましく、含量均一性の観点からさらに好ましくは約 $100 \sim 800 \mu\text{m}$ で、最も好ましくは、約 $180 \sim 800 \mu\text{m}$ である。少なくとも1種の粒子としては、種々公知の造粒方法によって得られる造粒物やそれらの結合物、あるいは単なる粉末等の粒子も含まれる。これらの粒子は、固形製剤（A）中で均一に混合されていることが好ましい。

【0016】

少なくとも1種の粒子が造粒物を含む場合、該造粒物は、塩化ナトリウムを含む核粒子が、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムからなる群から選ばれた一種以上の電解質を含有するコーティング層に覆われた造粒物であることが好ましい。

塩化ナトリウムを含む核粒子は、塩化ナトリウムを含有する化合物からなる粒子である。該核粒子は塩化ナトリウムを含有していればよく、塩化ナトリウム単独からなる粒子であっても、又は塩化ナトリウム以外に、酢酸以外の有機酸（例えば、クエン酸等）および／または酢酸塩以外の有機酸塩（例えば、クエン酸ナトリウム等）を含有していてもよい。核粒子の平均粒子径は特に限定されないが、通常、平均粒子径は約 $15 \mu\text{m} \sim 700 \mu\text{m}$ 程度である。

塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムからなる群から選ばれた一種以上の電解質を含有するコーティング層は、核粒子を実質的に被覆する層であり、必ずしも完全に核粒子を被覆していなくてもよい。該コーティング層は、前記の各成分以外に、酢酸以外の有機酸（例えばクエン酸など）および／または酢酸塩以外の有機酸塩（例えば、クエン酸ナトリウムなど）を含有していてもよい。さらに、該コーティング層は、含有する電解質の含量均一性を有していることが好ましい。

【0017】

本発明においては、前記造粒物同士が複数個結合していることが好ましい。粒子同士が複数個結合する形態としては、最初に全ての核粒子表面が単独でコーティング層によって被覆された造粒物が生成し、その次に該粒子同士がコーティング層を介して結合する場合や、最初に核粒子同士が付着し、その上からコーティング層が形成される場合、あるいは、それらの結合した造粒物同士がさらにコーティング層を介して結合する場合などが考え

られる。また、核粒子の表面に該コーティング層が形成されるが、最後まで単独で存在する造粒物が存在する可能性もあるが、いずれも本発明の目的である成分の均一性と保存安定性に優れた透析用固形製剤を形成する上で同様の効果がある。

【0018】

本発明における好ましい電解質組成の1例としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、炭酸水素ナトリウムおよびクエン酸からなる組成が挙げられる。さらに該組成に、ブドウ糖および／またはクエン酸ナトリウムを配合しても良い。各電解質の組成物の好ましい配合量は、透析液として適切な濃度に希釈した場合に下記の表の範囲になるように、適宜決定できる。

Na ⁺	120～160	mEq/L
K ⁺	0.5～3.0	mEq/L
Ca ⁺	1.5～4.5	mEq/L
Mg ⁺	0～2.0	mEq/L
Cl ⁻	90～135	mEq/L
HCO ₃ ⁻	20～35	mEq/L
有機酸イオン	2.0～20	mEq/L
ブドウ糖	0～2.5	g/L

【0019】

本発明に用いる酢酸以外の有機酸としては、固体有機酸が好ましく、クエン酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、アスコルビン酸、オキサロ酢酸、グルコン酸、イソクエン酸、リンゴ酸およびピルビン酸からなる群から選ばれた一種以上の有機酸が好ましい。このうち、特に好ましくはクエン酸である。

有機酸としてクエン酸を使用する場合は、使用時のpHを約7.2～7.4に調節するために必要な量を添加すればよいが、この量は、固形製剤(B)中に含まれる重曹の量に依存する。

【0020】

酢酸塩以外の有機酸塩としては、固形有機酸塩が好ましく、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸カルシウム、クエン酸二水素ナトリウム、クエン酸二ナトリウム、グルコン酸、グルコン酸カルシウム、グルコン酸ナトリウム、グルコン酸カリウム、グルコン酸マグネシウム、ピルビン酸ナトリウム、ピルビン酸カリウムからなる群から選ばれた一種以上の有機酸塩が好ましい。このうち、特に好ましくはクエン酸ナトリウムである。

有機酸塩としてクエン酸ナトリウムを使用する場合は、使用時のpHを約7.2～7.4に調節するために必要な量を添加すればよいが、この量は、固形製剤(B)中に含まれる重曹の量に依存する。

【0021】

本発明の固形製剤(B)は重曹を含有する固形製剤であれば特に限定されないが、重曹の含有量は、透析液として適切な濃度に希釈した場合に、重曹由来のナトリウムが約120～160mEqの範囲であることが好ましい。固形製剤(B)は、さらに酢酸塩以外の有機酸塩を含有していてもよい。また、固形製剤(B)は、ブドウ糖を含んでいてもよい。

また、本発明の透析用固形製剤は、固形製剤(A)および固形製剤(B)と、それ以外の固形製剤中にブドウ糖を含んでいてもよい。

【0022】

本発明の透析用固形製剤の製造方法としては、種々公知の透析用固形製剤の一般的な造粒方法を用いることができ、例えば、流動層造粒法、転動流動層造粒法、二重缶式攪拌造粒法のような攪拌造粒法、押し出し造粒法等の湿式造粒法が挙げられる。このうち、流動層造粒法を用いることが好ましく、さらに転動流動層造粒法を用いることが好ましい。

【0023】

本発明の製造方法においては、塩化ナトリウムを含む核粒子に、塩化カルシウム、塩化

マグネシウム、塩化カリウムからなる群から選ばれる少なくとも１種の電解質を含有する水溶液を噴霧し、乾燥させる工程（１）、および工程（１）で得られた粒子に、クエン酸および／又はクエン酸塩を含む粒子を混合する工程（２）により固形製剤（Ａ）を製造することが好ましい。クエン酸および／又はクエン酸塩を含む粒子には、造粒工程を経たものに限らず、単なるクエン酸および／又はクエン酸塩の粉末等も含まれる。

さらに、前記工程（２）において、あるいは工程（２）の後に、ブドウ糖を混合する工程を含んでもよい。

【００２４】

本発明の別の製造方法においては、塩化ナトリウムを含む核粒子に、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムおよびクエン酸を含む水溶液を噴霧し、乾燥させる工程により固形製剤（Ａ）を製造することが好ましい。水溶液中には、クエン酸塩を含んでもよい。さらに、この工程の後に、ブドウ糖を混合する工程を含んでもよい。

【００２５】

本発明の製造方法において用いる、前記核粒子はクエン酸および／又はクエン酸塩を含有していてもよく、また、前記水溶液は、前記の各成分の中どれか一種類以上を含有する以外に、酢酸以外の有機酸（例えば、クエン酸）および／または酢酸塩以外の有機酸塩（例えば、クエン酸ナトリウム）を加えて水溶液とすることもできる。

【００２６】

以下、実施例を挙げて本発明を詳細に説明する。なお、本発明は、以下にあげる実施例により限定されるものではない。

【実施例１】

【００２７】

塩化カリウム２４．４重量部、塩化カルシウム３０．１重量部、塩化マグネシウム１６．６重量部及びクエン酸８３．９重量部を、精製水２５３．９重量部に完全に溶解し水溶液を調製した。転動流動層造粒機（MP-01、パウレック社製）中で流動している平均粒子径 $300\mu\text{m}$ の塩化ナトリウム１０００重量部に吸気温度 80°C 、ローター回転数 300rpm の条件下で前記水溶液を噴霧し乾燥させ、平均粒子径 $500\mu\text{m}$ を有する顆粒状粒子を得た。この顆粒状粒子をアルミ包装し固形製剤（Ａ）（Ａ-１剤）とした。さらに、Ａ-１剤１１５５重量部に対して、ブドウ糖１６４重量部および炭酸水素ナトリウムの３８５重量部をそれぞれ別にアルミ包装し、それぞれＡ-２剤およびＢ剤として透析用固形製剤を得た。

【実施例２】

【００２８】

塩化カリウム２４．４重量部、塩化カルシウム３０．１重量部、塩化マグネシウム１６．６重量部及びクエン酸２６．２重量部を、精製水１９６．１重量部に完全に溶解し水溶液を調製した。転動流動層造粒機（MP-01、パウレック社製）中で流動している平均粒子径 $300\mu\text{m}$ の塩化ナトリウム１０００重量部およびクエン酸ナトリウム８８．３重量部の混合粉末に、吸気温度 80°C 、ローター回転数 300rpm の条件下で前記水溶液を噴霧し乾燥させ、平均粒子径 $500\mu\text{m}$ を有する顆粒状粒子を得た。この顆粒状粒子をアルミ包装しＡ-１剤とした。さらに、Ａ-１剤１１８６重量部に対して、ブドウ糖１６４重量部および炭酸水素ナトリウムの３８５重量部をそれぞれ別にアルミ包装し、それぞれＡ-２剤およびＢ剤として透析用固形製剤を得た。

【実施例３】

【００２９】

塩化カリウム２４．４重量部、塩化カルシウム３０．１重量部、塩化マグネシウム１６．６重量部、クエン酸ナトリウム８８．３重量部及びクエン酸８３．９重量部を、精製水２４００重量部に完全に溶解し水溶液を調製した。転動流動層造粒機（MP-01、パウレック社製）中で流動している平均粒子径 $300\mu\text{m}$ の塩化ナトリウム１０００重量部に、吸気温度 80°C 、ローター回転数 300rpm の条件下で前記水溶液を噴霧し乾燥させ、平均粒子径 $500\mu\text{m}$ を有する顆粒状粒子を得た。この顆粒状粒子をアルミ包装しＡ-１剤とした。

【実施例４】

【００３０】

塩化カリウム24.4重量部、塩化カルシウム30.1重量部、塩化マグネシウム16.6重量部およびクエン酸ナトリウム88.3重量部を、精製水1750重量部に完全に溶解し水溶液を調製した。転動流動層造粒機（MP-01、パウレック社製）中で流動している平均粒子径 $300\mu\text{m}$ の塩化ナトリウム1000重量部およびクエン酸の混合粉末に、吸気温度 80°C 、ローター回転数300rpmの条件下で前記水溶液を噴霧し乾燥させ、平均粒子径 $500\mu\text{m}$ を有する顆粒状粒子を得た。この顆粒状粒子をアルミ包装しA-1剤とした。

【実施例5】

【0031】

実施例1と同様にして、顆粒状粒子（第一の粒子）を得た（平均粒子径約 $500\mu\text{m}$ ）。これとは別に、25w/w%のブドウ糖水溶液1000gを調製した。平均粒子径 $180\mu\text{m}$ のブドウ糖粉末1000重量部を転動流動層造粒機（MP-01、パウレック社製）に入れ、流動させたブドウ糖粒子に吸気温度 60°C 、ローター回転数300rpmの条件下で前記ブドウ糖水溶液500gを噴霧し、平均粒子径が約 $450\mu\text{m}$ のブドウ糖粒子（第二の粒子）を得た。第一の粒子2221.9重量部に、第二の粒子315重量部に添加し、V型混合機で混合し、アルミ包装しA剤とした。

【実施例6】

【0032】

塩化カリウム24.4重量部、塩化カルシウム30.1重量部、塩化マグネシウム16.6重量部及びクエン酸26.2重量部を、精製水253.9重量部に完全に溶解し水溶液を調製した。転動流動層造粒機（MP-01、パウレック社製）中で流動している平均粒子径約 $300\mu\text{m}$ の塩化ナトリウム1000重量部に吸気温度 80°C 、ローター回転数300rpmの条件下で前記水溶液を噴霧し乾燥させ、平均粒子径約 $500\mu\text{m}$ を有する顆粒状粒子を得た。この顆粒状粒子をアルミ包装しA剤（固形製剤）を得た。

炭酸水素ナトリウム385重量部とクエン酸ナトリウム88.3部をV型混合機（V20 徳寿製作所）で混合し、第二の組成物を得た。この第二の組成物をアルミ包装しB剤とした。

【実施例7】

【0033】

塩化カリウム24.4重量部、塩化カルシウム30.1重量部、塩化マグネシウム16.6重量部を、精製水170重量部に完全に溶解し水溶液を調製した。転動流動層造粒機（MP-01、パウレック社製）中で流動している平均粒子径約 $300\mu\text{m}$ の塩化ナトリウム1000重量部およびクエン酸83.9重量部の混合粉末に、吸気温度 80°C 、ローター回転数300rpmの条件下で前記水溶液を噴霧し乾燥させ、平均粒子径 $500\mu\text{m}$ を有する顆粒状粒子を得た。この顆粒状粒子をアルミ包装しA-1剤（第一の組成物）とした。さらに、A-1剤1111重量部に対して、ブドウ糖164重量部および炭酸水素ナトリウムの470重量部をそれぞれ別にアルミ包装し、それぞれA-2剤およびB剤として透析用固形製剤を得た。

【実施例8】

【0034】

実施例1と同様の方法でA剤（第一の組成物）を得た。

クエン酸ナトリウム88.3重量部を水50重量部に溶解し水溶液を調製した。転動流動層造粒機（MP-01、パウレック社製）中で流動している炭酸水素ナトリウム385重量部に、吸気温度 60°C 、ローター回転数300の条件下で前記水溶液を噴霧して乾燥させ、平均粒子径約 $250\mu\text{m}$ の顆粒状粒子を得、第二の組成物とし、アルミ包装をしてB剤とした。

【0035】

（試験例1）

上記実施例1～4で得られた各試料のA-1剤および実施例5～8で得られたA剤から、任意に10gを3回採取し、それぞれを水に溶解させて50mLの水溶液を調製した。該水溶液中の各成分含量を測定し、理論値に対する測定した含量の平均値の割合（%）及びCV（%）（変動係数）を表1に示す。

なお、ナトリウム及びカリウムは炎光光度計で、カルシウム、マグネシウム、はイオンクロマトグラフ、クエン酸はHPLC-UVで、塩素は硝酸銀滴定法で、ブドウ糖は旋光度計に

よりそれぞれ測定した。測定結果を表 1 に示す。

表 1 において、すべての試料について、各成分の含量および均一性は良好であった。

【 0 0 3 6 】

【表 1】

	Na	K	Ca	Mg	クエン酸	Cl	ブドウ糖
実施例1	100.2 ±0.22	99.5 ±0.21	99.6 ±0.47	98.1 ±0.36	98.3 ±0.25	101.2 ±0.12	—
実施例2	101.7 ±0.12	98.3 ±0.33	98.4 ±0.41	99.1 ±0.35	99.1 ±0.36	101.1 ±0.35	—
実施例3	101.6 ±0.43	100.3 ±0.61	99.4 ±0.25	98.6 ±0.32	98.7 ±0.38	101.2 ±0.35	—
実施例4	100.1 ±0.15	99.6 ±0.52	100.1 ±0.27	99.1 ±0.13	99.6 ±0.41	100.9 ±0.42	98.7 ±0.67
実施例5	100.3 ±0.16	98.6 ±0.23	100.4 ±0.31	99.5 ±0.38	98.4 ±0.25	100.8 ±0.26	99.4 ±0.71
実施例6	101.0 ±0.35	99.4 ±0.37	99.6 ±0.51	98.9 ±0.61	99.2 ±0.22	100.9 ±0.25	—
実施例7	100.9 ±0.24	99.4 ±0.41	99.2 ±0.46	98.7 ±0.54	99.4 ±0.41	101.1 ±0.28	—
実施例8	101.2 ±0.34	99.6 ±0.62	99.2 ±0.48	99.1 ±0.51	98.8 ±0.35	100.7 ±0.31	—

平均値±CV（％）

【 0 0 3 7 】

（試験例 2）

実施例 1、実施例 2 および実施例 5 ～ 8 の A 剤（A－1 剤）を、各々 50 g サンプルングし、アルミ包装容器に充填し、安定性試験用サンプルを各実施例について 15 サンプルずつ作成した。安定性試験用サンプルを、40℃、湿度 75％の条件下で保管し、保管開始時および 1 箇月後に、安定性試験用サンプル中の固形製剤について、性状及び含量を測定した。性状及び含量の測定結果を表 2 に示す。表 2 の結果から明らかなように、実施例 1、2 および 5 ～ 8 のいずれの製剤も、40℃、湿度 75％の条件下で、1 箇月間の安定性を維持していた。

【 0 0 3 8 】

【表 2】

		開始時	1箇月
実施例 1	性 状	白色の粉末	白色の粉末
	含 量	Na	100.2 ± 0.22
		K	99.5 ± 0.21
		Ca	99.6 ± 0.47
		Mg	98.1 ± 0.36
		クエン酸	99.3 ± 0.39
		Cl	101.2 ± 0.12
		Glu	—
実施例 2	性 状	白色の粉末	白色の粉末
	含 量	Na	101.7 ± 0.12
		K	98.3 ± 0.33
		Ca	98.4 ± 0.41
		Mg	99.1 ± 0.35
		クエン酸	99.1 ± 0.36
		Cl	101.1 ± 0.35
		Glu	—
実施例 5	性 状	白色の粉末	白色の粉末
	含 量	Na	100.3 ± 0.16
		K	98.6 ± 0.23
		Ca	100.4 ± 0.31
		Mg	99.5 ± 0.38
		クエン酸	98.4 ± 0.25
		Cl	100.8 ± 0.26
		Glu	99.4 ± 0.71

実施例 6	性 状		白色の粉末	白色の粉末
	含 量	Na	101.0±0.35	101.2±0.23
		K	99.4±0.37	99.1±0.34
		Ca	99.6±0.51	99.5±0.52
		Mg	98.9±0.61	99.3±0.51
		クエン酸	99.2±0.22	99.6±0.35
		Cl	100.9±0.25	100.2±0.36
実施例 7	性 状		白色の粉末	白色の粉末
	含 量	Na	100.9±0.24	100.1±0.35
		K	99.4±0.41	99.3±0.41
		Ca	99.2±0.46	99.5±0.44
		Mg	98.7±0.54	99.1±0.41
		クエン酸	99.4±0.41	98.6±0.42
		Cl	101.1±0.28	101.4±0.37
実施例 8	性 状		白色の粉末	白色の粉末
	含 量	Na	101.2±0.34	101.2±0.41
		K	99.6±0.62	100.1±0.56
		Ca	99.2±0.48	99.3±0.34
		Mg	99.1±0.51	98.9±0.35
		クエン酸	98.8±0.35	99.3±0.52
		Cl	100.7±0.31	100.9±0.34

【産業上の利用可能性】

【0039】

本発明の透析用固形製剤は、透析治療実施前に水に溶解し、透析液として医療用に用いることができる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 酢酸を完全に除去し、従来と同様に生理的な条件下で使用可能な透析用固形製剤およびその製造方法を提供する。

【解決手段】 塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質と、酢酸以外の有機酸を含有する固形製剤（A）と、重曹を含有する固形製剤（B）との2つの製剤を含む透析用固形製剤。従来の透析用固形製剤においては、酢酸および／または酢酸塩が含まれていたのに対し、本発明の透析用固形製剤では、酢酸および酢酸塩を一切含まず、炭酸水素ナトリウムを主たるアルカリ化剤として含有するため、より生理的な処方であり、透析患者（特に酢酸不耐性患者）等への酢酸に起因する悪影響を防止することができる。

【選択図】 なし

出願人履歴

0 0 0 1 3 5 0 3 6

20010403

名称変更

大阪府大阪市北区本庄西3丁目9番3号
ニプロ株式会社